

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker kolon merupakan salah satu penyebab umum kematian yang berasal dari transformasi epitel usus normal polip adenomatosa dan kanker invasive (Palozza *et al.*, 2002). Saat ini, operasi, kemoterapi dan radioterapi merupakan metode yang digunakan dalam pengobatan kanker. Meskipun menunjukkan keberhasilan terapi, efek samping yang ditimbulkan dalam penggunaan obat masih tergolong berbahaya. Efek samping yang umum dengan obat antikanker adalah mual, rambut rontok, dan kelelahan. Adanya efek samping pada penggunaan obat tersebut perlu dilakukan pengembangan pengobatan dengan menggunakan pengobatan herbal yang berasal dari ekstrak tanaman seperti pada daun jambu biji.

Bagian-bagian jambu biji seperti daun, buah, dan bahkan kulit memiliki potensi penggunaan sebagai agen terapi terhadap kanker (Sato *et al.*, 2016). Daun jambu biji juga memiliki khasiat seperti antibakteri, antioksidan, antikanker, anti ulkus (Porwal *et al.*, 2012). Dalam penelitian sebelumnya, fraksi-fraksi dari ekstrak daun jambu biji dievaluasi kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru manusia (A549), payudara (MCF7), hati (HepG2) dan usus (HT-29) dengan metode MTT assay. Kandungan senyawa bioaktif daun jambu biji yang diketahui aktif sebagai antikanker adalah katekin, galangin, asam homogentisat, asam galat, kaempferol dan sianidin 3-glukosida (Chen *et al.*, 2015). Polifenol yang terkandung dalam daun jambu biji dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan karena sifat antikanker yang baik. Sebagian besar flavonoid dari daun jambu biji terbukti menghambat proliferasi berbagai jenis sel kanker. Kuersetin pada jambu biji memiliki efek antiproliferasi pada kanker kolon sel Caco-2 dan HT-29. Penelitian dilakukan pada sel HeLa, RKO dan Wi-26VA4 cell diperoleh nilai IC_{50} dari uji ekstrak daun biji tersebut adalah $15,6 \pm 0,8 \mu\text{g/mL}$, $21,2 \pm 1,1 \mu\text{g/mL}$ dan $68,9 \pm 1,5 \mu\text{g/mL}$ (Braga *et al.*,

2014). Ekstrak heksan daun jambu biji dapat menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap beberapa sel kanker seperti sel ov2008 dan sel kasumi dengan memiliki nilai IC_{50} 160 μ L (Levy and Carley, 2012). Sampai saat ini belum ada data mengenai efek sitotoksik daun jambu biji terhadap sel kanker kolon WiDr sehingga perlu untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Dalam penelitian ini akan dilakukan uji sitotoksik daun jambu biji terhadap sel kanker kolon WiDr.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang diuraikan, maka dapat dirumuskan permasalahan:

1. Apakah ekstrak etanol, fraksi polar, semipolar, dan non polar daun jambu biji berpotensi sebagai antikanker terhadap sel kolon WiDr ?
2. Apakah golongan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol atau fraksi daun jambu biji yang memiliki IC_{50} paling baik ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah, tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk:

1. Mengetahui efek sitotoksik ekstrak etanol, fraksi polar, semipolar, dan nonpolar daun jambu biji terhadap sel kanker kolon WiDr.
2. Mengetahui golongan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol atau fraksi daun jambu biji yang memiliki IC_{50} paling baik.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) adalah salah satu tanaman berkhasiat yang terdapat di Indonesia.

a. Taksonomi tumbuhan Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

Taksonomi tumbuhan Jambu Biji adalah sebagai berikut :

Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Anak Kelas	: Rosidae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: Psidium
Jenis	: <i>Psidium guajava</i> L.

(Badan POM RI, 2010)

b. Kandungan kimia

Jambu biji secara kimia dicirikan antara lain oleh kandungan senyawa-senyawa flavonoid, tannin dan terpenoid. Disamping itu, daun jambu biji mengandung senyawa-senyawa sejenis, seperti 2,3 heksahidroksidifenoilglukosa, skrikтинin, isostrikinin, telimagradin, pendukulagin, kasuakritin, kasuariin, kasuarinin dan stakiurin (Achmad, 2010). Daun jambu biji mengandung metabolit sekunder, terdiri daritanin, polifenolat, flavonoid, monoterpenoid, siskulterpen, alkaloid, kuinon dan saponin (Rosidah, 2012)

c. Efek farmakologis

Daun jambu biji telah terbukti mempunyai berbagai efek farmakologis, antara lain analgesik, antiinflamasi, antimutagenik, antidiare. Ekstrak air daun jambu biji dapat menghambat diare, antispasmodik, anti mikrobial terhadap *Escherichia coli*. Selain bersifat antimikroba, pada ekstrak air daun jambu biji memperlihatkan pula efek menyembuhkan batuk dengan berkurangnya frekuensi batuk (Achmad, 2010). Pada bagian daun, buah, serta kulit memiliki potensi sebagai agen untuk antikanker (Sato *et al.*, 2016). Flavonoid daun jambu biji dapat menghambat proliferasi berbagai jenis sel kanker. Kuersetin pada jambu biji juga memiliki efek antiproliferatif pada sel kanker kolon Caco-2 dan HT-29 (Braga *et al.*, 2014).

2. Kanker Kolon

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel tidak terkendali, invasi jaringan lokal, dan metastase (Dipiro, 2009). Kanker merupakan suatu penyakit sel dengan ciri gangguan atau kegagalan pengaturan multiplikasi dan fungsi homeostatis lainnya pada organisme multiseluler (Ganiswara and Nafrialdi, 2005). Suatu kelompok sel yang mendadak menjadi liar dan memperbanyak diri secara pesat dengan tidak tertahan dan mengakibatkan pembengkakan atau benjolan yang disebut tumor atau neoplasma. Gejala-gejala utamanya adalah nyeri yang sangat hebat, penurunan berat badan mendadak, kepenatan total dan berkeringat malam (Tjay and Raharja, 2002). Pilihan untuk pengobatan kanker seperti pembedahan, radiasi, kemoterapi. Tujuan pengobatan bervariasi tergantung kanker dan tahap penyakit.

Ciri-ciri sel kanker antara lain :

- a. Kontrol pertumbuhan sudah hilang
- b. Daya melekat sel satu dengan yang lain berkurang
- c. Inhibisi kontak sudah tidak ada
- d. Sistem enzimnya lebih sedikit jumlah / macamnya, misalnya sel kanker tidak mempunyai asparagin sintetase
- e. Enzim-enzim untuk pertumbuhan lebih besar dibanding sel normal.

(Dipiro, 2008)

Kanker kolon adalah kanker yang dimulai di usus besar atau rektum. Kolon sebagai saluran terakhir pencernaan makanan juga berpotensi terkena kanker (Haryanti dan Kanto, 2011). Kanker kolorektal merupakan kanker ketiga yang paling sering menjadi penyebab utama kematian baik pada pria atau wanita di Amerika Serikat. The American Cancer Society memperkirakan bahwa 136.830 orang didiagnosis kanker kolorektal dan 50.310 orang meninggal pada tahun 2014 (ACS, 2014). Kanker usus besar merupakan jenis kanker ketiga terbanyak di Indonesia, dengan jumlah kasus 1,8 / 100.000 penduduk dan jumlah ini diperkirakan akan semakin meningkat seiring dengan perubahan pola hidup penduduk Indonesia (Depkes RI, 2006).

Gejala yang berhubungan dengan kanker usus besar dan rektum pada umumnya yaitu sakit perut, sembelit, diare, kembung secara tiba-tiba dan terjadi perubahan buang air besar secara tidak teratur. Adanya penurunan berat badan, anemia, dan kelemahan juga mungkin terjadi, terutama penyakit yang lebih lanjut (Kimble, 2013). Komposisi makanan merupakan faktor penting dalam kejadian adenokarsinoma. Ada beberapa faktor resiko yang menyebabkan kanker kolorektal atau kanker kolon yaitu umur di atas 40 tahun dan faktor genetik (Tambunan, 1995).

3. Sel Kanker WiDr

Sel WiDr merupakan sel kanker kolon yang diambil dari jaringan epitelial seorang wanita, berupa sel *adherent* (melekat) dengan karakteristik antara lain resisten terhadap beberapa agen kemoterapi dan over ekspresi COX-2. Sel WiDr adalah sel kanker kolon manusia yang diisolasi dari kolon seorang wanita berusia 78 tahun. Sel WiDr merupakan turunan sel kanker kolon yang lain yakni sel HT-29 (Haryanti, 2011). Sel WiDr memproduksi antigen karsinoembrionik dan memerlukan rentang waktu sekitar 15 jam untuk dapat menyelesaikan 1 daur sel. Salah satu karakteristik dari sel WiDr ini adalah ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) yang tinggi yang memacu proliferasi sel WiDr (Palozza *et al.*, 2005).

4. Metode MTT assay

Uji sitotoksitas yaitu suatu evaluasi untuk menetapkan atau menentukan suatu material mengandung zat berbahaya atau toksik secara biologis. Syarat yang harus terpenuhi adalah sistem pengujian harus menghasilkan kurva dosis-respon dengan variabilitas yang rendah dan reproduibel. Prinsip metode MTT adalah reduksi garam kuning tetrazolium MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida) oleh suatu sistem reduktase. Suksinat tetrazolium termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria sel hidup membentuk suatu kristal formazan ungu yang tidak larut dalam air. Kemudian absorbansi diukur dengan ELISA reader yang sebelumnya telah diberi penambahan *reagen stopper*

(detergenik) yang akan melarutkan kristal berwarna. Intensitas pembentukan warna ungu proporsional dengan jumlah sel yang hidup. Intensitas warna ungu yang semakin besar, menandakan jumlah sel yang hidup semakin banyak (CCRC, 2009).

E. Landasan Teori

Ekstrak etanol daun jambu biji mempunyai aktivitas antikanker terhadap sel HT-29 dan dapat membunuh sel kanker prostat LNCaP. Fraksi-fraksi dari ekstrak daun jambu biji dapat menghambat pertumbuhan sel kanker paru-paru manusia (A549), payudara (MCF7), hati (HepG2) dan usus (HT-29) dengan metode MTT assay (Chen *et al.*, 2015). Berbagai penelitian membahas kandungan kimia dan bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker yang terdapat dalam daun jambu biji. Ekstrak daun jambu biji menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel kanker mulut manusia HCS (Pakpahan *et al.*, 2010). Kandungan senyawa bioaktif dari daun jambu yang diketahui aktif sebagai antikanker adalah katekin, galangin, asam homogentisat, asam galat, kaempferol dan sianidin 3-glukosida (Chen *et al.*, 2015). Sebagian besar flavonoid dari jambu biji terbukti menghambat proliferasi berbagai jenis sel kanker. Kuersetin pada jambu biji memiliki efek antiproliferasi pada kanker kolon sel Caco-2 dan HT-29. Dari uji sitotoksik ekstrak daun jambu biji terhadap sel HeLa diperoleh nilai IC_{50} $15,6 \pm 0,8$ $\mu\text{g/mL}$, pada sel RKO diperoleh nilai IC_{50} $21,2 \pm 1,1$ $\mu\text{g/mL}$ dan pada Wi-26VA4 cell diperoleh nilai IC_{50} $68,9 \pm 1,5$ $\mu\text{g/mL}$. Sebagian besar flavonoid dari jambu biji terbukti menghambat proliferasi dalam berbagai jenis sel kanker. Kuersetin pada jambu biji memiliki efek antiproliferasi pada kanker kolon sel Caco-2 dan HT-29 (Braga *et al.*, 2014). Fraksi butanol, metanol, etil asetat dan kloroform pada daun jambu biji dapat menghambat proliferasi sel kanker prostat yaitu pada sel PC-3 dan sel LNCaP (Ryu *et al.*, 2012). Penelitian lain menunjukkan bahwa fraksi kloroform pada ekstrak daun jambu biji dapat menginduksi apoptosis di sel Snu-16 dengan IC_{50} $7,9 \pm 2,9$ $\mu\text{g/mL}$ (Jun *et al.*, 2011).

F. Hipotesis

1. Ekstrak etanol, fraksi polar, semipolar, dan nonpolar daun jambu biji memiliki efek sitotoksik terhadap sel kanker kolon WiDr.
2. Golongan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol daun jambu biji yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, dan terpenoid.